2 (3)

DAS BLUTBILD BEI VACCINATION

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE VORGELEGT DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT ZU FREIBURG IM BREISGAU

VON

ELISABETH JALKOWSKI

ACAD. MEDICAT. BIBL.

HOF- UND UNIVERSITÄTSBUCHDRUCKEREI
C. A. WAGNER ::: FREIBURG IM BREISGAU
1914

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br.

Dekan:
Prof. Dr. Hoche.

Referent:
Prof. Dr. De la Camp.

Das Blutbild bei Vaccination.

Das Blutbild bei Variola stellt sich nach den Untersuchungen von Kämmerer[1] in der Hauptsache als eine starke Lymphocytose dar. Erlenmeyer[2] hat diese Angabe bestätigt und hat die Frage aufgeworfen, ob bei der Vaccination, bei der es sich nach neueren Anschauungen[3] um dasselbe Virus handelt, ein gleiches oder ähnliches Blutbild zu beobachten sei. Diese Frage verspricht nach mehreren Seiten interessante Aufschlüsse. Zunächst hat sie eine praktische Bedeutung. Erlenmeyer hat bei vier revaccinierten Kindern keine Veränderungen weder der Gesamtzahl noch der Zusammensetzung der einzelnen Leukocytenarten finden können. Er schließt daraus, daß Blutuntersuchungen bei frisch Revaccinierten, die unter Pockenverdacht erkranken, für die Diagnose dieselbe Bedeutung haben, wie bei nicht frisch Geimpften. Prak-

[1] Kämmerer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1910 Bd. 99.

[2] Erlenmeyer, Deutsch. Med. Wochenschr. 1913 Nr. 1.

[3] Fischer, Über Variola und Vaccine und Züchtung der Variola-Vaccine-Lymphe.

tisch wird dieser Fall in den unter Impfzwang stehenden Ländern häufig genug vorkommen, wenn Pocken eingeschleppt sind und unter den jetzt nochmals geimpften Personen Erkrankungen unter auf Pocken hindeutenden Symptomen vorkommen.

Ferner wird die Untersuchung dieser Frage Aufschluß geben über die Art und Weise, wie die Erkrankungen bei Variola und Vaccination zustande kommen. Kreist nämlich bei Vaccination ebenso wie bei der Variola das Virus im Blute, so müßte man dasselbe oder ein höchstens quantitativ abweichendes Blutbild erwarten. Bleibt dagegen bei der Vaccination das Virus nur auf den Bereich der Impfstelle beschränkt, während es bei Variola im Blute kreist, eine Auffassung[1], die nach neueren Arbeiten die wahrscheinlichere ist, so entspricht möglicherweise diesen verschiedenen Mechanismen der Infektion auch eine prinzipielle Verschiedenheit des Blutbildes.

Und noch eine dritte Frage allgemein-pathologischen Inhaltes erfährt durch diese Untersuchungen Beleuchtung: Ziegler und Schlecht[2] haben auf Grund eines eingehenden Materials die These aufgestellt, daß jede entzündliche Lymphocytose nur eine sekundäre Veränderung des Blutbildes sei und stets von einer primären Leukocytose eingeleitet würde.

---

[1] Süpfle C., Arch. f. Hygiene Bd. 68.

[2] Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908 Bd. 92.

Erlenmeyers Untersuchungen an Revaccinierten haben ein negatives Resultat gezeigt. Da bei der Erstvaccination der menschliche Organismus zum ersten Male mit dem Pockenvirus in Beziehung tritt, und die Reaktion der Erstimpflinge heftiger verläuft als bei Revaccinierten, ist hier vielleicht eher ein positives Resultat zu erwarten. Ich habe daher unter Herrn Dr. Erlenmeyers Leitung sechs Fälle von Erstimpflingen untersucht. Dem Direktor der hiesigen Kinderklinik, Herrn Professor Dr. Salge, und dem Großh. Bezirksarzt, Herrn Medizinalrat Dr. Becker, möchten wir auch an dieser Stelle für die freundliche Überlassung der Fälle unsern verbindlichsten Dank sagen.

Zur Blutfärbung wurden folgende Methoden verwandt:

1. die Färbung nach Leishmann,
2. die Färbung nach May-Grünwald,
3. die Granula-Färbung nach Schridde[1],

um auf den früher strittigen Punkt: Lymphocyt oder Mononucleärer, nochmals ganz besonders zu achten. Die Schriddesche Methode stellt die Granula der Lymphocyten dar und gestattet dadurch eine sichere Unterscheidung von Lymphocyt und Mononucleärer. Es wurden jedesmal zwei Färbungen angewandt: stets Schridde und

[1] Schridde, Zentralbl. f. allg. Path. und path. Anat. H. 22 S. 982 Jahrg. 1913.

eine der andern Färbungen. In den Präparaten wurden je nach Übereinstimmung der Einzelzählung zwei oder mehrmals 100 Zellen ausgezählt und dann aus allen Zählungen das Mittel gezogen. Die Prozentwerte beziehen sich also auf mindestens 400 Leukocyten. Die Auszählung in den Schridde-Präparaten deckte sich stets fast vollkommen mit den andern. Hier ein Beispiel mittelguter Übereinstimmung:

	Leishmann	Schridde
Polynucleäre	33	32
Lymphocyten	57	56
Eosinophile	3	3
Mononucleäre	7	9

Bei den ersten Färbungen nach Schridde erhielt ich Präparate mit allgemein bräunlicher Färbung, bei denen die groben, stäbchenförmigen, nur einzeln auftretenden Granula der Lymphocyten eine klare Unterscheidung von den diffus über die ganze Zellfläche verteilten feinen Granula der Mononucleären zuließen. Da jedoch Herr Professor Dr. Schridde, dem wir die Präparate vorlegten, der Ansicht war, daß ein mehr rötlicher Ton erzielt werden könnte, suchte ich dies durch längeres Färben im Säurefuchsin zu erreichen. Es gelang zwar, aber die Präparate wurden weniger übersichtlich, besonders da hierbei auch die Granula der Polynucleären zur Darstellung kamen, während die Granula der Lymphocyten an Schärfe verloren. Überhaupt

habe ich bei den zahlreichen Schriddepräparaten, die ich gemacht habe, gefunden, daß die Färbung nur bei ganz dünnen Ausstrichen anwendbar ist und selbst bei genauester Beobachtung der Färbevorschriften keineswegs immer gute Resultate gibt. Zur speziellen Unterscheidung dagegen der Mononucleären von den Lymphocyten ist die Schriddesche Färbung recht brauchbar. Die Resultate meiner Untersuchungen sind folgende:

A. Mit Erfolg geimpfte Fälle.

Fall 1.

Anni K., $^1/_2$ Jahr alt, gesundes Ammenkind.

Untersuchungstag	Impftag	Gesamtzahl der Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Mononucleäre und Übergangszellen	Eosinophile
			%	%	%	%
1.	—	8600	13,0	73,5	6,5	7,0
3.	—	7200	15,75	72,75	7,0	4,5
5.	—	8600	23,0	63,75	8,0	5,25
8.	—	9000	25,5	65,0	7,0	2,5
10.	1.	9000	24,5	63,0	9,0	3,5
11.	2.	7400	31,25	61,25	4,5	3,0
13.	4.	8400	32,5	58,25	7,0	2,25
15.	6.	12000	42,5	45,0	9,5	3,0
17.	8.	8000	41,75	51,0	4,75	2,5
19.	10.	9200	27,25	60,5	9,75	2,5
21.	12.	8600	32,0	59,0	4,5	4,5
24.	15.	9000	36,5	56,0	5,0	2,5
26.	17.	9000	37,5	57,75	1,75	3,0

10. Tag: Geimpft. 4 Impfschnitte am linken Oberarm. Eine Stunde nachher Blutuntersuchung. 4. Tag nach der Impfung: Impfschnitte sind leicht gerötet, leicht erhaben. 8. Tag nach der Impfung: Impfschnitte leicht geschwollen, rötlicher Hof, in dessen Mitte kleine Bläschen. Temperatursteigerung auf 38,8°. 10. Tag nach der Impfung: stärkere Schwellung, Konfluieren der roten Höfe. Die Bläschen sind eitrig, beginnen zu verschorfen. 15. Tag nach der Impfung: Die Schwellung und Rötung ist zurückgegangen, Impfschnitte verschorft.

Fall 2.

Friedrich M. $1^1/_4$ Jahr alt, befindet sich in der Klinik wegen Rhachitis und Ausschlag. Hydrocephalus.

Untersuchungstag	Impfung	Gesamtzahl der Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Mononucleäre und Übergangszellen	Eosinophile
			%	%	%	%
1.	—	20000	37,75	51,5	7,25	3,5
3.	—	16000	39,5	55,0	2,25	3,25
5.	—	17600	41,75	50,25	2,5	5,5
8.	—	13000	50,75	37,0	8,75	3,5
10.	—	15800	36,25	54,25	9,0	0,5
12.	—	16000	37,5	52,25	9,75	0,5
14.	1.	14000	44,75	45,5	8,5	1,25
15.	2.	17200	63,0	34,0	2,5	0,5
17.	4.	30000	78,25	18,25	3,5	—
21.	8.	30000	68,75	27,25	1,75	2,25
23.	10.	22400	46,25	47,25	5,25	1,25
25.	12.	12000	32,25	60,0	6,25	1,5
28.	15.	14000	43,75	47,0	7,0	2,25

14. Tag = 1. Impftag: Geimpft, 1 Stunde nachher Blutuntersuchung. 4. Tag nach der Impfung: Impfschnitte leicht geschwollen und gerötet. 8. Tag nach der Impfung: Rötung und Schwellung vermehrt, kleine Pusteln in der Mitte der Schnitte. Temperatursteigerung 38,2°. 10. Tag nach der Impfung: Leichte Verschorfung der Impfschnitte. Schwellung und Rötung zurückgegangen.

Fall 3.

Adolfine K., 10 Jahre alt, hat 3 mal Lungenspitzenkatarrh gehabt, zum letztenmal im Frühjahr dieses Jahres. Masern, Gelbsucht mit 7 Jahren. Lungenbefund: Über der Fossa supra- und infraclavicularis Schallverkürzung. Auskultatorisch daselbst verschärftes unreines Exspirium. Über der rechten Spitze unreines Exspirium, keine Rasselgeräusche, Hilus o. B.

Untersuchungstag	Impftag	Gesamtzahl der Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Mononucleäre und Übergangszellen	Eosinophile
			%	%	%	%
1.	—	9600	57,0	35,5	3,75	3,75
3.	—	9400	57,25	35,25	3,5	4,0
8.	—	9800	58,75	32,75	4,0	4,5
11.	1.	7000	57,0	32,5	4,25	6,25
14.	4.	7800	57,75	29,75	6,0	6,5
16.	6.	8800	62,75	25,0	6,0	6,25
18.	8.	6800	61,25	29,25	6,5	3,0
21.	11.	6400	48,5	40,5	5,5	5,5
23.	13.	7000	49,5	39,5	6,5	4,5

11. Tag = 1. Impftag. Gleich darauf Blutuntersuchung. 6. Tag nach der Impfung: Impfschnitte gerötet, geschwollen, Bläschen auf jedem Impfschnitt. 8. Tag nach der Impfung: Schwellung und Rötung noch stärker, die Bläschen sind zu Pusteln geworden, Beginn der Verschorfung. 13. Tag nach der Impfung: Fast vollkommene Verschorfung.

Fall 4.

Elsa B., 8 Jahre alt, gesund. Einige ziemlich derbe Drüsen, besonders am Unterkieferwinkel. Lungen und Herz o. B.

Untersuchungstag	Impfung	Gesamtzahl der Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Mononucleäre und Übergangszellen	Eosinophile
			%	%	%	%
1.	—	10000	51,25	36,25	3,0	9,5
3.	—	10000	51,5	34,0	3,75	10,75
6.	—	10000	53,0	34,75	5,75	6,5
8.	1.	10000	55,5	33,25	4,75	6,5
10.	3.	10000	54,75	32,25	6,5	6,5
12.	5.	10000	55,75	33,25	5,5	5,5
15.	8.	11000	58,75	32,5	4,5	4,25
17.	10.	18000	66,5	24,0	6,75	2,75
19.	12.	9000	48,25	37,25	5,75	8,75
21.	14.	8000	48,5	39,5	5,25	6,75
24.	17.	8000	49,0	41,5	4,75	4,75

8. Tag: Geimpft. Im Anschluß daran Blutuntersuchung. 5. Tag nach der Impfung: Impfschnitte gerötet und geschwollen. 8. Tag nach der Impfung: Rötung und Schwellung vermehrt, Bläschenbildung. 10. Tag nach der Impfung: Die Bläschen haben eitrigen Inhalt. Die Schwellung hat den ganzen Oberarm ergriffen. Blaurote Färbung. Schmerzhafte Axillardrüsen. Das Kind klagt über schlechtes Allgemeinbefinden. 16. Tag nach der Impfung: Schwellung und Rötung nicht mehr vorhanden.

B. Ohne Erfolg geimpfte Fälle.

Fall 5.

Marie G., $^1/_2$ Jahr alt, gesundes Ammenkind.

Untersuchungstag	Impftag	Gesamtzahl der Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Mononucleäre und Übergangszellen	Eosinophile
			%	%	%	%
1.	—	8200	32,25	75,5	9,75	2,5
3.	—	6200	28,0	60,75	7,25	4,0
5.	—	7400	30,75	58,25	7,75	3,25
6.	1.	8000	27,5	63,25	7,0	2,25
8.	3.	6400	30,25	61,5	6,5	1,75
12.	7.	8000	29,5	61,25	6,25	4,0
14.	9.	8000	28,75	60,75	6,5	4,0
17.	12.	8000	27,25	61,0	8,5	3,25
21.	16.	7600	26,25	63,75	6,0	4,0

6. Tag geimpft. Danach Blutuntersuchung. 7. Tag nach der Impfung: Keine bemerkenswerte Rötung der Impfschnitte. 9. Tag nach der Impfung: Es ist keine Schwellung und Rötung eingetreten, keine Bläschenbildung. 12. Tag nach der Impfung: Die Impfschnitte sind kaum mehr sichtbar.

Fall 6.

Karl H., $1^1/_4$ Jahr alt, ist in der Klinik wegen Mehlnährschaden.

Untersuchungstag	Impfung	Gesamtzahl der Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Mononucleäre und Übergangszellen	Eosinophile
			%	%	%	%
1.	—	15000	27,75	60,25	8,75	3,25
3.	—	15000	29,0	63,0	6,0	2,0
5.	—	16000	29,5	63,25	5,25	2,0
8.	—	14400	22,0	69,75	6,0	2,25
10.	1.	13400	29,25	58,75	10,75	1,25
11.	2.	13400	31,5	58,5	7,5	2,5
13.	4.	13200	30,25	63,0	4,75	2,0
17.	8.	12200	30,25	61,75	7,0	1,0
19.	12.	12200	33,5	60,5	4,5	1,5
21.	10.	12400	28,5	63,75	6,5	1,25

10. Tag geimpft. 4. Tag nach der Impfung keine Rötung. 8. Tag nach der Impfung: Die Impfschnitte sind ohne Rötung und Schwellung fast vollkommen verschwunden.

Bei Betrachtung des Blutbildes der sechs Kinder muß man das verschiedene Alter der einzelnen Kinder beachten. Je jünger das Kind, um so mehr ist physiologisch das Blutbild nach der Richtung der Lymphocytose verschoben. Daher finden wir bei den Fällen 1, 2, 5, 6, den im Säuglingsalter stehenden Kindern, weit höhere Lymphocytenwerte als bei den Fällen 3 und 4, die dem Pubertätsalter näher stehen. Bei Fall 2 kommt außerdem eine exsudative Diathese in Betracht, die zusammen mit dem bestehenden Ausschlag die hohen Gesamtleukocytenwerte erklärt. Die bei den einzelnen Kindern untereinander stark variierende Blutzusammensetzung ist aber für die vorliegenden Untersuchungen ohne Bedeutung, weil sie für das betreffende Kind ungefähr konstant bleibt, und eine Erhöhung der Leuko- oder Lymphocyten auf dieser Basis gut beobachtet werden kann. Unter Berücksichtigung dieser Ausführungen zeigt sich bei keinem der Fälle die für Variola charakteristische Lymphocytose, auch die Mononucleären und Übergangsformen sind schwankend. Dagegen kann man bei allen vier mit Erfolg geimpften Fällen eine mehr oder minder deutliche Polynucleose feststellen, die 3—6 Tage nach der Impfung eintritt, am 5.—9. Tage den Höhepunkt erreicht, um 2 Tage später wieder zur

Norm zurückzukehren. Zur Zeit, wo die Veränderung des Blutbildes beginnt, fängt auch die lokale Hautreaktion mit Rötung und Schwellung an. Die Veränderung des Blutes bildet sich zurück ungefähr parallel mit dem Zurückgehen von Rötung und Schwellung. Bei den beiden letzten ohne Erfolg geimpften Fällen dagegen tritt keine Veränderung des Blutbildes auf. Die Zahl der Polynucleären schwankt, jedoch ist bei den absoluten Werten keine Steigerung an den in Betracht kommenden Tagen zu beobachten. Zur weiteren Klärung der Frage, ob die Veränderung des Blutbildes bei der Pustelbildung eine Reaktion auf das Virus respektive seine Toxine oder auf das Serum sei, wurde Fall 4 vor der eigentlichen Impfung mit steriler Nährbouillon geimpft. Das Ergebnis war wie folgt:

Untersuchungstag	Impftag	Gesamtzahl der Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Mononucleäre und Übergangszellen	Eosinophile
			%	%	%	%
1.	—	9500	54,5	31,5	3,0	11,0
3.	—	9000	51,5	34,25	3,25	11,0
5.	—	9000	52,25	32,5	3,5	11,75
7.	1.	9400	51,25	36,5	3,25	9,0
8.	2.	10000	51,25	36,25	3,0	9,5
10.	4.	10000	51,5	34,0	3,75	10,75
13.	7.	10000	53,0	34,75	5,75	6,5

7. Tag: Geimpft mit Nährbouillon. 4. Tag nach der Impfung: Lokal keine Reaktion. 7. Tag nach der Impfung: Die Schnitte sind vollständig verschwunden. Also keine Lokal-, keine Blutreaktion. Diese Beobachtungen lehren, daß die Hautreaktion also eine spezifische, durch die Lymphe hervorgerufene ist, und daß auch die geringfügige Verletzung des Integumentes nicht die Ursache der Blutreaktion sein kann. Eine weitere Stütze erfährt diese Annahme durch das Blutbild der zwei ohne Erfolg geimpften Kinder, das keinerlei typische Veränderungen erkennen ließ.

Wie verhält sich nun die bei der Erstvaccination beobachtete Leukocytose zu der bei Variola jetzt sicher festgestellten Lymphocytose, oder schärfer gefaßt: Ist es denkbar, daß die von uns beobachtete Leukocytose das von Ziegler und Schlecht postulierte polynucleäre Vorstadium der späteren Lymphocytose ist?

Man nimmt, wie oben ausgeführt, mit Sicherheit an, daß bei Variola ebenso wie bei Vaccination das gleiche Virus wirksam ist. Wenn trotzdem dieselben Stadien der Hautveränderung bei Vaccination und Variola ganz verschiedenes Verhalten des Blutbildes bedingen, so scheint dies zunächst ein Widerspruch zu sein. Dieser erklärt sich aber vielleicht aus dem Mechanismus der Infektion. Bei der Variola müssen wir uns vorstellen, daß das Virus an irgend einer Stelle des Körpers eintritt und von hier aus ins Blut übergeht, und nun mit einem Male sich an unzähligen Stellen der Haut ansiedelt, wie aus der Contagiosität der Lymphe hervor-

geht. Die Hauterscheinungen sind hier erst sekundäre oder tertiäre Manifestationen des Virus. Bei der Vaccination dagegen wird das Virus direkt in die Haut gebracht, so daß wir die Hautveränderungen als den primären Affekt ansehen müssen, dessen engeren Bezirk das Virus nie überschreitet. Es bedeutet also die Hautveränderung bei Variola und Vaccination, trotz ihres im einzelnen ganz gleichen Verlaufes, im Gesamtmechanismus der Infektion zwei ganz verschiedene Stadien, von denen jedes einzelne genau bekannt ist, die wir aber in ihrer Aufeinanderfolge noch nicht kennen, weil bei der Vaccination mit der Leukocytose die Krankheit beendet ist und bei der Variola-Patienten in diesem Stadium, was hier das Prodromalstadium bedeutet, noch nicht zur Beobachtung gekommen sind. Immerhin finden wir an den Zeitgrenzen dieser Stadien Blutverhältnisse, die auf die Anwesenheit des andern Stadiums hindeuten, d. h. bei drei von Kämmerer untersuchten Fällen können wir noch zu Beginn der Lymphocytose am ersten Untersuchungstage eine geringe absolute Vermehrung der Leukocyten feststellen. Bei unserem vierten Falle wird das Abklingen der Leukocytose durch das noch weitere Steigen der Leukocytenkurve verwischt, wahrscheinlich bedingt durch die hier besonders starke Reaktion auf die Impfung.

Das Hypothetische dieser Anschauungen soll in keiner Weise verkannt werden, doch scheinen sie von einigem Wert zu sein für unsere Vorstellung über den Zusammenhang von Infektion und Blutbild.

Zusammenfassung.

1. Bei drei Fällen der vier mit Erfolg geimpften Kinder zeigt sich eine polynucleäre Leukocytose.

2. Es ist möglich, daß die beobachtete Leukocytose der bei Variola noch nicht bekannten, aber aus theoretischen Betrachtungen vermuteten Leukocytose des Prodromalstadiums entspricht.

3. Die von Ziegler und Schlecht ausgesprochene Vermutung, daß jede infektiöse Lymphocytose von einer Leukocytose eingeleitet werde, fände hierdurch eine Bestätigung.

Lebenslauf.

Am 2. Juli 1888 geboren zu Graudenz, besuchte ich die Höhere Mädchenschule und das Lehrerinnen-Seminar zu Graudenz, wo ich im Frühjahr 1907 das Lehrerinnenexamen bestanden habe.

In Münster i. W. bereitete ich mich privatim für das Abiturium vor und bestand dieses im März 1909 am Realgymnasium zu Münster.

Meine akademischen Studienjahre brachte ich in München, Kiel und Freiburg i. Br. zu.

In Kiel machte ich die medizinische Vorprüfung im Sommerhalbjahr 1911.

Ende April 1914 beendete ich zu Freiburg i. Br. die medizinische Staatsprüfung.